

## ⑪ 公開特許公報 (A)

昭62-238216

⑫ Int.Cl.<sup>4</sup>A 61 K 31/56  
9/06

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)10月19日

7252-4C  
J-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑭ 発明の名称 ステロイドクリーム製剤

⑮ 特願 昭61-77954

⑯ 出願 昭61(1986)4月3日

⑰ 発明者 大野 仁嗣 鳴門市鳴門町高島字南13の1

⑰ 発明者 岩切 洋 鳴門市大津町矢倉字参の越35

⑰ 発明者 船戸 利明 徳島市中前川町5の1の20

⑰ 発明者 新宮 平三 徳島県板野郡藍住町住吉字乾12の15

⑰ 出願人 株式会社 大塚製薬工 場 鳴門市撫養町立岩字芥原115

⑰ 代理人 弁理士 三枝 英二 外2名

## 明細書

発明の名称 ステロイドクリーム製剤

## 特許請求の範囲

① ステロイド 0.01～2重量%、

アシビン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル及びトリアセチルから選ばれた1種または2種以上の溶解剤 0.5～20重量%、

非イオン界面活性剤 0.1～5重量%、

カルボキシビニルポリマー 0.1～3重量%、

水溶性塩基性物質 0.005～1重量%、

水<sup>相</sup>を含有し、上記ステロイドの一弾を結晶状態として存在せしめたことを特徴とするステロイドクリーム製剤。

## 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、薬物放出性に優れたステロイドクリーム製剤に関する。

従来技術及びその問題点

ステロイド類は公知の如く優れた抗炎症作用を有し、主に油性軟膏製剤及びクリーム製剤の形態で頻用されている。調製剤は、乾燥性あるいは湿润性等の適用される皮膚病変部の状態等により使い分けられ、いずれも必要な製剤形態である。

このうちクリーム製剤は、一般に、複数の油相成分を複数の水相成分中に、あるいはその逆に乳化し、半圓形の安定な系とするため油性軟膏製剤より比較的多量で複数の界面活性剤が必要とされる複雑な組成となつておる、皮膚刺激性が高い傾向にあるといわれる。また、主薬であるステロイドと親和性の高いもの、例えば界面活性剤、やや極性を有する油相成分あるいは溶解剤等はその種類・添加量により基剤からの薬物放出性に大きな影響を与えることが知られている。

従つて、良好な物性・安定性を持ち、皮膚刺激性が少なく、更に薬物放出性の優れたクリーム製剤を得ることは多大の努力が必要である。

ところで、特殊なクリーム製剤として、上述のような乳化による増粘効果に依らずゲル化剤のカルボキシビニルポリマーを用いて増粘した製剤が提示されている(特公昭58-60964号)。これは、ステロイドをクロタミトン等の溶解剤に溶解させ、流动性油状物質、非イオン界面活性剤、カルボキシビニルポリマー及び水溶性塩基性物質を配合したものである。しかし、該クリーム製剤は、所要の薬物を溶解するに足る溶解剤を含有するため、十分な薬物放出性を有しておらず、好ましい製剤とみなすことはできない。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者は上記問題に鑑み、綴々研究を重ねた結果、薬物親和性の高い溶解剤を必要最少量とし、できる限り単純な組成として、ほとんど溶解剤の使用量だけが薬物放出性を変化させること、特殊な型のクリーム製剤組成を得るに至つた。

た薬物放出性を有するステロイド製剤を得ることができ。薬物は結晶状態のときが最も熱力学的活性が高いので基剤の薬物親和性を低くすれば薬物は放出されやすくなる。しかし薬物の全てを結晶状態とした場合、薬物の基剤中での拡散が不十分となり良好な薬物放出性は得られない。従つて、結晶状態のステロイドは、配合されたステロイドのうち10～90重量%、好ましくは30～90重量%、更に好ましくは50～80重量%とするのが良い。本発明の製剤では10重量%未満あるいは90重量%以上のときに良好な薬物放出性を得難い。

本発明に用いられるステロイド類としては、例えば、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、ジブロピオン酸デキサメタゾン、ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ベタメタゾンベンゾエート、ジブロピオン酸ベタメタゾン、酢酸メチルブレドニゾ

そして、この組成系において主薬ステロイドの一部を結晶状態で存在せしめることにより、主薬の皮膚への吸収性をその種類によらず容易に向上させ得ることを見出し、本発明を完成した。

即ち本発明は、ステロイド0.01～2重量%、アシビン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル及びトリアセチルから選ばれた1種または2種以上の溶解剤0.5～2.0重量%、非イオン界面活性剤0.1～5重量%、カルボキシビニルポリマー0.1～8重量%、水溶性塩基性物質0.005～1重量%、精製水を含有し、上記ステロイドの一部を結晶状態として存在せしめたことを特徴とするステロイドクリーム製剤に係わる。

本発明では主薬であるステロイドの一部が製剤中に結晶状態で存在するように溶解剤を配合し、更に非イオン界面活性剤、ゲル化剤としてのカルボキシビニルポリマー及び水溶性塩基性物質を添加することを必須とし、これによつて優れ

ロン、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、酢酸ダイクロリゾン、ブレドナシノロンアセトナイト、トリアムシノロンアセトナイト、フルオシノロンアセトナイト、フルオシノニド、ハルシノニド、アムシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、酢酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、フルオロメソロン、フルドロキシコルチド、吉草酸ジフルコルトロン、ビバル酸フルメタゾン、ブロピオン酸クロベタゾール、ブロピオン酸ベクロメタゾン、二酢酸ジフルラゾン等の副腎皮質ホルモン又はそのエステル類及び6α-フルオロ-9α-クロロ-16β-メチルブレドニゾロン-17,21-ジアセテート等の高脂溶性のステロイド類が挙げられる。ステロイドの配合量はその薬理活性の強度により異なり、通常製剤中0.01～2重量%程度、特に6α-フルオロ-9α-クロロ-16β-メチルブレドニゾロン-17,21-ジアセテートについては0.01～0.8重量%

度、好ましくは0.02～0.2重量%程度とするのがよい。

溶解剤としては、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル及びトリアセチルから選ばれた1種または2種以上を使用できる。溶解剤の配合量は、主薬の溶解剤に対する溶解性から配合したステロイドの一部が結晶状態となるべく0.5～20重量%の範囲内で設定される。

本発明では、非イオン界面活性剤を使用することによって、溶解剤を微粒化分散する。かかる非イオン界面活性剤としては、通常軟膏製剤に用いられる非イオン界面活性剤がいずれも使用でき、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシブロピレンセチルエーテル、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット、トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポ

として通用される各種のものをいずれも使用できる。その代表例としては例えば米国グッドリッヂ・ケミカル社(B. F. Goodrich Chemical Co.)から市販される「カーボポール(Carbopol) 981、940及び941」、日本純薬社から市販される「ジュンロン PW-110 及び PW-111」、和光純薬社から市販される「ハイビスワコ-103、104及び105」等を例示することができる。該カルボキシビニルポリマーの配合量は、皮膚患部に適用するに十分な粘度を与えるべく、製剤中0.1～8重量%程度とするのがよい。

また、水溶性塩基性物質としては、例えば、メチルアミン、エチルアミン、ローブロピルアミン、イソブロピルアミン、ブチルアミン、ベンチルアミン、ヘキシルアミン等の低級アルキルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、(N-メチル、N-エチル)アミン、ジブロピルアミン、ジブチルアミン、ジベンチルアミン、ジヘキシルアミン

リオキシエチレンソルビットミツロウ、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラノリン、ポリオキシニチレンラノリンアルコール、ポリオキシエチレンステアリン酸アミド、レシチン等又はこれらの配合物が挙げられる。非イオン界面活性剤の配合量は上記溶解剤を基剤中に微粒化分散するに必要な最少量とすべく、製剤中、0.1～5重量%程度の範囲内で設定される。

カルボキシビニルポリマーはカルボキシル基をもつた水溶性のビニルポリマーで、主としてアクリル酸の共重合体である。カルボキシビニルポリマーを水に分散させると低粘度の酸性溶液が得られ、これを塩基で中和すると粘ちようなゲルとなる。本発明では、水溶性塩基性物質で上記カルボキシビニルポリマーを中和し、ステロイド製剤のpHが4～7程度となるように調整する。カルボキシビニルポリマーとしては、従来よりゲル化剤

等のジ低級アルキルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブロピルアミン、(N,N-ジメチル、N-エチル)アミン等のトリアルキルアミン、メタノールアミン、エタノールアミン、ブロバノールアミン等のアルカノールアミン、ジメタノールアミン、ジエタノールアミン、ジプロパノールアミン等のジアルカノールアミン、トリメタノールアミン、トリエタノールアミン、トリブロバノールアミン等のトリアルカノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物、トリメチロールアミノメタン、アンモニア等又はこれらの混合物を挙げることができる。水溶性塩基性物質の配合量は、用いたカルボキシビニルポリマーの量に従い製剤のpHが4～7となるように、製剤中0.005～1重量%程度の範囲内で設定される。

本発明のクリーム製剤には、他に適当な添加剤を配合してもよい。適当な添加剤としては、まず

製剤の皮膚付着性を高める目的で、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、トラガカントゴム、アラビアゴム等のガム質及び水溶性高分子化合物を挙げることができ、配合量は製剤中5重量%未満程度でよい。また保湿剤として、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビット、グリセリン、1,8-ブチレングリコール等の多価アルコール類を挙げることができ、配合量は20重量%以下程度でよい。

本発明のクリーム製剤の製造法は特に限定されない。なお一般にはクリーム製剤の乳化操作は加熱下に行われるが、下記の製造方法-1及び製造方法-2に例示した如く非加熱での製造が可能であり、この場合熱に不安定な薬物も使用でき、また薬物の結晶析出・成長も起こり難い。

えた後、十分攪拌はんし、水溶性塩基性物質の水溶液及び残りの精製水を加えてpHを4~7に調整し、本発明のステロイド製剤を得る。

ガム質あるいは水溶性高分子化合物又は多価アルコール類を加える場合には、カルボキシビニルポリマー水溶液に混合するか、あるいは水溶性塩基性物質の水溶液を加えた後に加えることができる。

#### 発明の効果

本発明のクリーム製剤は、基剤成分をできる限り単純化し且つ結晶状態の薬物を含有することにより、極めて優れたステロイド放出性を持つに至り、従つて、高い治療効果が期待できる。

#### 実施例

本発明のクリーム製剤の製剤例としての実施例及び本発明製剤の有用性を示す処理試験を挙げ、本発明をより一層明瞭なものとする。

以下、各実施例において、精製水はイオン交換

#### 〈製造方法-1〉

含有するステロイドのうち結晶が10~90重量%、好ましくは80~90重量%、更に好ましくは60~80重量%存在するような配合量の溶解剤の1種または混合物に、ステロイドを室温にて溶解・分散する。次に、非イオン界面活性剤を加え、これらをカルボキシビニルポリマー水溶液に加えた後に十分攪拌はんし、水溶性塩基性物質の水溶液及び残りの精製水を加えてpHを4~7に調整し、本発明のステロイド製剤を得る。

ガム質あるいは水溶性高分子化合物又は多価アルコール類を加える場合には、カルボキシビニルポリマー水溶液に混合するか、あるいは水溶性塩基性物質の水溶液を加えた後に加えることができる。

#### 〈製造方法-2〉

製造方法-1と同様にして、ステロイドを溶解剤に溶解・分散し、これを非イオン界面活性剤とカルボキシビニルポリマー水溶液との混合液に加

樹脂によつて精製した水を意味し、粘度は東京計器株式会社製B型粘度計によつて、25°Cにおいて測定した値である。

|  |        |
|--|--------|
| 実施例1 : 6α-フルオロー-9α-クロロー-16β-メチルブレドニゾロン-17, 21-ジアセテートクリーム |        |
| 6α-フルオロー-9α-クロロー-16β-メチルブレドニゾロン-17, 21-ジアセテート            | 0.059  |
| アジピン酸ジイソプロピル   | 2.0    |
| テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット                                   | 0.2    |
| 2%カルボキシビニルポリマー水溶液  | 5.00   |
| プロピレングリコール   | 1.00   |
| メチルパラベン  | 0.1    |
| 2%水酸化ナトリウム水溶液  | 5.0    |
| 精製水  | 適量     |
| 計  | 100.09 |
| 6α-フルオロー-9α-クロロー-16β-メチル                                 |        |

ルブレドニゾロン-17, 21-ジアセテートの  
5.0 mg をアジピン酸ジイソプロピル 2.0 g とテ  
トラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット 0.2  
g の混合物に加え、室温にて超音波分散した。こ  
れに 2% カルボキシビニルポリマー水溶液 5.0 g  
とメチルパラベン 0.1 g のプロピレングリコール  
1.0 g 溶液の混合物を加えた後、激しくかき混ぜ、  
次いで搅はんしながら 2% 水酸化ナトリウム水溶  
液 5.0 g を加え、更に精製水を加えて全量を 100  
g とし、十分に搅はんしてクリーム製剤を得た。  
(粘度 56,000 センチポイズ, pH 4.70)

## 実施例 2 ; 吉草酸ベタメタゾンクリーム

|                    |        |
|--------------------|--------|
| 吉草酸ベタメタゾン          | 0.12 g |
| アジピン酸ジイソプロピル       | 8.0    |
| テトラオレイン酸ポリオキシ      |        |
| エチレンソルビット          | 0.8    |
| 2% カルボキシビニルポリマー水溶液 | 6.0 g  |
| プロピレングリコール         | 1.0 g  |

|  |         |
|--|---------|
| 6 α-フルオロー-9 α-クロロー-16 β-メチル<br>ブレドニゾロン-17, 21-ジアセテート | 0.05 g  |
| セバシン酸ジエチル  | 2.5     |
| ポリオキシエチレンポリオキシ                                       |         |
| プロピレンセチルエーテル   | 0.8     |
| 2% カルボキシビニルポリマー水溶液                                   | 6.0 g   |
| グリセリン  | 1.0 g   |
| メチルパラベン  | 0.1     |
| 2% 水酸化ナトリウム水溶液                                       | 5.0     |
| 精製水  | 適量      |
| 計  | 100.0 g |

6 α-フルオロー-9 α-クロロー-16 β-メチ  
ルブレドニゾロン-17, 21-ジアセテートの  
5.0 mg をセバシン酸ジエチル 2.5 g とポリオキシ  
エチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル  
0.8 g の混合物に加え、室温にて超音波分散した。  
これに 2% カルボキシビニルポリマー水溶液 5.0 g  
とメチルパラベン 0.1 g のグリセリン 1.0 g 溶  
液を加え、更に精製水を加えて全量を 100 g とし、十分に搅はんしてクリーム製剤を得た。  
(粘度 64,500 センチポイズ, pH 4.72)

|                |         |
|----------------|---------|
| メチルパラベン        | 0.1     |
| 2% 水酸化ナトリウム水溶液 | 5.0     |
| 精製水            | 適量      |
| 計              | 100.0 g |

吉草酸ベタメタゾンの 120 mg をアジピン酸ジ  
イソプロピル 8.0 g とテトラオレイン酸ポリオキ  
シエチレンソルビット 0.8 g の混合物に加え、室  
温にて超音波分散した。これに 2% カルボキシビ  
ニルポリマー水溶液 5.0 g とメチルパラベン 0.1  
g のプロピレングリコール 1.0 g 溶液の混合物を  
加えた後、激しくかき混ぜ、次いで搅はんしなが  
ら 2% 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 g を加え、更  
に精製水を加えて全量を 100 g とし、十分に搅は  
んしてクリーム製剤を得た。

(粘度 64,500 センチポイズ, pH 4.72)

実施例 3 ; 6 α-フルオロー-9 α-クロロー-16  
β-メチルブレドニゾロン-17, 21-ジアセテ  
ートクリーム

液の混合物を加えた後、激しくかき混ぜ、次いで  
搅はんしながら 2% 水酸化ナトリウム水溶液 5.0  
g を加え、更に精製水を加えて全量を 100 g とし、  
十分に搅はんしてクリーム製剤を得た。

(粘度 61,000 センチポイズ, pH 4.66)

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 実施例 4 ; 酢酸デキサメタゾンクリーム |       |
| 酢酸デキサメタゾン             | 0.1 g |
| トリアセチ                 | 5.0   |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| トリオレイン酸ポリオキシエチ<br>レンソルビタン | 0.6 |
| カルボキシビニルポリマー              | 1.0 |
| メチルパラベン                   | 0.1 |
| 2% トリエタノールアミン水溶液          | 7.0 |
| 精製水                       | 適量  |

|   |         |
|---|---------|
| 計   | 100.0 g |
| 酢酸デキサメタゾンの 100 mg をトリアセチ                                |         |
| 5.0 g とトリオレイン酸ポリオキシエチレンソ<br>ルビタン 0.5 g の混合物に加え、室温にて超音波分 |         |

散した。これにメチルパラベン0.1%を溶解した2%カルボキシビニルポリマー水溶液50.0%を加えた後、激しくかき混ぜ、次いで搅はんしながら2%トリエタノールアミン水溶液7.0%を加え、更に精製水を加えて全量を100%とし、十分に搅はんしてクリーム製剤を得た。

(粘度45,000センチポイズ、pH 4.28)

実施例5：フルオシノロンアセトナイトクリーム  
フルオシノロンアセトナイト 0.025%

|                   |        |
|-------------------|--------|
| アジピン酸ジイソプロピル      | 0.5    |
| セバシン酸ジエチル         | 0.6    |
| テトラオレイン酸ポリオキシエ    |        |
| チレンソルビット          | 0.2    |
| 2%カルボキシビニルポリマー水溶液 | 50.0   |
| メチルパラベン           | 0.1    |
| 2%水酸化ナトリウム水溶液     | 5.0    |
| 精製水               | 適量     |
| 計                 | 100.0% |

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 2%カルボキシビニルポリマー水溶液 | 50.0   |
| メチルパラベン           | 0.1    |
| 2%水酸化ナトリウム水溶液     | 5.0    |
| 精製水               | 適量     |
| 計                 | 100.0% |

デキサメタゾンの100mgをアジピン酸ジイソプロピル6.0%、セバシン酸ジエチル2.0%、トリアセテン1.0%とテトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット2.0%の混合物に加え、室温にて超音波分散した。これにメチルパラベン0.1%を溶解した2%カルボキシビニルポリマー水溶液50.0%を加えた後、激しくかき混ぜ、次いで搅はんしながら2%水酸化ナトリウム水溶液5.0%を加え、更に精製水を加えて全量を100%とし、十分に搅はんしてクリーム製剤を得た。

(粘度55,000センチポイズ、pH 4.59)

#### 藻類試験

本発明のクリーム製剤及び本発明品と類似の組

フルオシノロンアセトナイトの25mgをアジピン酸ジイソプロピル0.5%、セバシン酸ジエチル0.5%とテトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット0.2%の混合物に加え、室温にて超音波分散した。これにメチルパラベン0.1%を溶解した2%カルボキシビニルポリマー水溶液50.0%を加えた後、激しくかき混ぜ、次いで搅はんしながら2%水酸化ナトリウム水溶液5.0%を加え、更に精製水を加えて全量を100%とし、十分に搅はんしてクリーム製剤を得た。

(粘度71,000センチポイズ、pH 4.68)

実施例6：デキサメタゾンクリーム

|                |      |
|----------------|------|
| デキサメタゾン        | 0.1% |
| アジピン酸ジイソプロピル   | 6.0  |
| セバシン酸ジエチル      | 2.0  |
| トリアセテン         | 1.0  |
| テトラオレイン酸ポリオキシエ |      |
| チレンソルビット       | 2.0  |

成を有する特公昭58-50964号に記載の実施例を参考にした従来のクリーム製剤を調製し、外用ステロイドの作用の1つである血管収縮作用について試験した。ヒト血管収縮効果試験は、臨床効果を非常によく反映し、外用ステロイドの効力検定法として最も重要な視されている。

#### 〔試験方法〕

##### 1. 試験化合物(ステロイド)

- 1) 6α-フルオロ-9α-クロロ-16β-メチルブレドニゾロン-17, 21-ジアセテート

##### 2) 吉草酸ベタメタゾン

#### 2. 試験試料の調製

第1表に示す組成(重量%)を有する本発明クリーム製剤及び従来のクリーム製剤を以下の方で調製した。

第1表

| 成 分 両 領 域  | 本発明のクリーム製剤 |      |      |      |      | 従来のクリーム製剤 |      |      |      |      |
|--|------------|------|------|------|------|-----------|------|------|------|------|
|  | A          | B    | C    | D    | E    | F         | G    | H    | I    | J    |
| 6 α-フルオロ-9 α-クロロ-16 β-メチル<br>ブレドニゾロン-17, 21-ジアセテート | 0.05%      | ...  | 0.05 | 0.05 | ...  | ...       | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| 吉草酸ベタメタゾン  | ...        | 0.12 | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| アジピン酸ジイソプロピル                                       | 2.0        | 3.0  | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| クロタミトン   | ...        | ...  | 7.0  | 7.0  | 10.0 | 10.0      | ...  | ...  | ...  | ...  |
| 流动パラフィン  | ...        | ...  | ...  | 10.0 | ...  | 10.0      | ...  | ...  | ...  | ...  |
| ミリスチン酸イソプロピル                                       | ...        | ...  | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット                             | 0.2        | 0.3  | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン                             | ...        | ...  | 1.5  | ...  | 1.5  | ...       | 1.5  | ...  | 1.5  | ...  |

## 1) 本発明クリーム製剤の製法

アジピン酸ジイソプロピルとテトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビットの混合物に、6 α-フルオロ-9 α-クロロ-16 β-メチルブレドニゾロン-17, 21-ジアセテート（あるいは吉草酸ベタメタゾン）を規定量加え、室温にて超音波分散した。これに2%カルボキシビニルポリマー水溶液とメチルパラベンのプロピレングリコール溶液の混合物を加えた後、激しくかき混ぜ、次いで搅はんしながら、2%水酸化ナトリウム水溶液を加え更に精製水を加えて全量を100gとし、充分に搅はんして試験試料とした。

クリーム製剤A；粘度56,000センチポイズ

pH 4.70

クリーム製剤B；粘度60,000センチポイズ

pH 4.72

## 2) 従来のクリーム製剤の製法

6 α-フルオロ-9 α-クロロ-16 β-メチ

第1表(続き)

| 成 分 両 領 域         | 本発明のクリーム製剤 |      |      |      |      | 従来のクリーム製剤 |      |      |      |      |
|-------------------|------------|------|------|------|------|-----------|------|------|------|------|
|                   | A          | B    | C    | D    | E    | F         | G    | H    | I    | J    |
| ポリオキシエチレンラウリルエーテル | ...        | ...  | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| 2%カルボキシビニルポリマー水溶液 | 50.0       | 50.0 | ...  | ...  | ...  | 17.0      | 20.0 | 17.0 | 20.0 | ...  |
| 4%カルボキシビニルポリマー水溶液 | ...        | ...  | ...  | ...  | ...  | 1.2       | 1.2  | 1.2  | 1.2  | ...  |
| 1%エデト酸ナトリウム水溶液    | ...        | ...  | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| プロピレングリコール        | 10.0       | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0      | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| メチルパラベン           | 0.1        | 0.1  | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| 2%水酸化ナトリウム水溶液     | 5.0        | 5.0  | 2.0  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| 2%トリエタノールアミン水溶液   | ...        | ...  | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |
| 精製水               | ...        | ...  | ...  | ...  | ...  | ...       | ...  | ...  | ...  | ...  |

ルブレドニゾロン-17, 21-ジアセテート（あるいは吉草酸ベタメタゾン）をクロタミトンに加温溶解し、これに流动パラフィン（あるいはミリスチン酸イソプロピル）及びプロピレングリコール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（あるいはモノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン）、4%カルボキシビニルポリマー水溶液、精製水、1%エデト酸ナトリウム水溶液を加え、これを水浴上で約70～80°Cに加温し、搅はんしながら2%トリエタノールアミン水溶液（あるいは2%水酸化ナトリウム水溶液）を加え、更に精製水を加えて全量を100gとし、十分に搅はんして試験試料とした。

クリーム製剤C；粘度55,000センチポイズ

pH 4.88

クリーム製剤D；粘度62,000センチポイズ

pH 4.40

クリーム製剤E；粘度58,000センチポイズ

pH 4.45

クリーム製剤F；粘度60,000センチボイス

pH 4.62

次いで、それぞれの処方について基剤を上記の通り調製し、乳液・乳暉を用いて練合する方法によつて順次4倍基剤希釈し下記の7段階の濃度試料を調製した。

即ち、クリーム製剤(A, C, D)については、

|               |               |
|---------------|---------------|
| ① 0.05%       | ② 0.0125%     |
| ③ 0.008125%   | ④ 0.0007818%  |
| ⑤ 0.0001958%  | ⑥ 0.00004888% |
| ⑦ 0.00001221% |               |

クリーム製剤(B, E, F)については、

|               |              |
|---------------|--------------|
| ① 0.12%       | ② 0.08%      |
| ③ 0.0075%     | ④ 0.001875%  |
| ⑤ 0.0004688%  | ⑥ 0.0001172% |
| ⑦ 0.00002980% |              |

であり、6種の試料につきそれぞれ7段階の濃度

のものが得られ、合計42試料とした。

#### 8. 被験者

皮膚疾患のない30～42歳の健康な成人男子志願者10名を被験者とした。

#### 4. 試験手順

被験者ごとに、上記42種類の試験試料全てをat randomに割りつけ、パツチテスト用ばん創膏(馬鹿薬品製造)の布部分に各試料をほぼ同量(約80mg)塗布し、これを被験者の上背部に貼付した。貼付密封時間を4時間とし、判定は貼付したばん創膏及び試料を除去した後2時間及び4時間後に行った。

#### 5. 判定方法

血管収縮作用による皮膚の蒼白化現象の度合いを次の基準で判定した。

「反応なし」 を(一)

「微弱な蒼白現象」 を(士)

「明らかな蒼白現象」 を(+)

第2表(続)

| 被験者 | 2時間後<br>(±士) (±+) |          | 4時間後<br>(±士) (±+) |           |
|-----|-------------------|----------|-------------------|-----------|
|     | ①                 | 100% 90% | ①                 | 100% 100% |
| A   | ②                 | 100 90   | 100 100           | 100 90    |
|     | ③                 | 100 90   | 100 100           | 100 90    |
|     | ④                 | 90 60    | 100 60            | 90 60     |
|     | ⑤                 | 70 20    | 90 30             | 80 40     |
|     | ⑥                 | 50 10    | 50 10             | 40 10     |
|     | ⑦                 | 40 0     | 40 0              | 30 0      |
|     | ①                 | 100% 80% | 100% 100%         | 100% 100% |
| C   | ②                 | 100 50   | 100 60            | 100 50    |
|     | ③                 | 90 80    | 100 80            | 100 80    |
|     | ④                 | 80 0     | 60 10             | 60 10     |
|     | ⑤                 | 70 0     | 80 0              | 60 0      |
|     | ⑥                 | 20 0     | 0 0               | 20 0      |
|     | ⑦                 | 0 0      | 0 0               | 0 0       |
|     | ①                 | 100% 90% | 100% 100%         | 100% 100% |
| D   | ②                 | 90 50    | 100 50            | 100 50    |
|     | ③                 | 70 80    | 80 80             | 80 80     |
|     | ④                 | 70 0     | 60 10             | 60 10     |
|     | ⑤                 | 60 0     | 10 0              | 10 0      |
|     | ⑥                 | 10 0     | 0 0               | 10 0      |
|     | ⑦                 | 0 0      | 0 0               | 0 0       |
|     | ①                 | 100% 80% | 100% 100%         | 100% 100% |
| E   | ②                 | 100 60   | 100 60            | 100 60    |
|     | ③                 | 100 80   | 100 80            | 100 80    |
|     | ④                 | 80 10    | 60 10             | 60 10     |
|     | ⑤                 | 60 0     | 50 0              | 50 10     |
|     | ⑥                 | 20 0     | 0 0               | 20 0      |
|     | ⑦                 | 0 0      | 0 0               | 0 0       |
|     | ①                 | 100% 80% | 100% 100%         | 100% 100% |
| F   | ②                 | 100 60   | 100 60            | 100 60    |
|     | ③                 | 80 20    | 80 20             | 80 20     |
|     | ④                 | 70 0     | 0 0               | 40 10     |
|     | ⑤                 | 50 0     | 0 0               | 10 0      |
|     | ⑥                 | 20 0     | 0 0               | 0 0       |
|     | ⑦                 | 0 0      | 0 0               | 0 0       |
|     | ①                 | 100% 80% | 100% 100%         | 100% 100% |

また、陽性率について、プロピット法により、

ED<sub>50</sub> 値及び 95 % 信頼限界を算出した。  
(+) 以上についての計算結果を表 3 及びに示す。

表 3

| 試験化合物  | 試験試料                                     | ED <sub>50</sub> 値  | 95 % 信頼限界  |
|--|--|---|--|
| 2 時間後  |  |   |  |
| 6 $\alpha$ -フルオロ-9 $\alpha$ -<br>クロロ-16 $\beta$ -メチル<br>ブレドニゾロン-17,<br>21-ジアセテート | 本発明品 クリーム製剤(A)<br>クリーム製剤(C)<br>クリーム製剤(D) | 5.22×10 <sup>-4</sup><br>1.16×10 <sup>-2</sup><br>9.66×10 <sup>-3</sup> | 2.51×10 <sup>-4</sup> ～1.28×10 <sup>-3</sup><br>6.28×10 <sup>-3</sup> ～3.28×10 <sup>-2</sup><br>4.70×10 <sup>-4</sup> ～2.17×10 <sup>-2</sup> |
| 吉草酸ベタメタゾン  | 本発明品<br>クリーム製剤(B)<br>クリーム製剤(D)           | 9.48×10 <sup>-4</sup><br>1.76×10 <sup>-2</sup><br>8.17×10 <sup>-2</sup> | 3.94×10 <sup>-4</sup> ～2.19×10 <sup>-3</sup><br>8.34×10 <sup>-4</sup> ～4.20×10 <sup>-3</sup><br>1.52×10 <sup>-4</sup> ～8.19×10 <sup>-4</sup> |

表 3 (続)

| 試験化合物  | 試験試料                                     | ED <sub>50</sub> 値  | 95 % 信頼限界  |
|--|--|---|--|
| 4 時間後  |  |   |  |
| 6 $\alpha$ -フルオロ-9 $\alpha$ -<br>クロロ-16 $\beta$ -メチル<br>ブレドニゾロン-17,<br>21-ジアセテート | 本発明品 クリーム製剤(A)<br>クリーム製剤(C)<br>クリーム製剤(D) | 8.80×10 <sup>-4</sup><br>6.08×10 <sup>-3</sup><br>6.99×10 <sup>-3</sup> | 1.90×10 <sup>-4</sup> ～7.92×10 <sup>-4</sup><br>8.04×10 <sup>-4</sup> ～1.27×10 <sup>-3</sup><br>8.44×10 <sup>-4</sup> ～1.52×10 <sup>-3</sup> |
| 吉草酸ベタメタゾン  | 本発明品<br>クリーム製剤(B)<br>クリーム製剤(D)           | 1.26×10 <sup>-4</sup><br>1.48×10 <sup>-2</sup><br>1.65×10 <sup>-2</sup> | 5.51×10 <sup>-4</sup> ～2.83×10 <sup>-3</sup><br>6.67×10 <sup>-4</sup> ～3.86×10 <sup>-3</sup><br>6.07×10 <sup>-4</sup> ～4.45×10 <sup>-3</sup> |

以上の結果より、本発明のクリーム製剤の血管  
収縮作用が、含有するステロイドの種類に関係なく、  
従来のクリーム製剤よりも優れていることは  
明らかである。

従つて、本発明のクリーム製剤が優れた薬物放  
出性を有していることが判る。

(以上)

代理人 弁理士 三枝英